

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1952

THÈSE

312^{N°}

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

Par PIERRE MAROTEAUX

Externe des Hôpitaux de Paris
Né le 18 août 1926 à Versailles.

Présentée et soutenue publiquement le 19.....

L'AMÉLIORATION DU PATRIMOINE
HÉRÉDITAIRE DE L'HOMME

Président :
M. Maurice LAMY
Professeur.

4. 1. 50

DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Baudouin,

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Basset, Baudouin, Brindeau, E. Brumpt, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Guillain, Hartmann, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lhermitte, Loeper, Marion, Mathieu, Mulon, Ombrédanne, Rouvière, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon.

DOYEN Léon BINET.
Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE.

I. - PROFESSEURS

MM

Anatomie	OLIVIER. (E.)
Anatomie pathologique	LEROUX. (R.)
Bactériologie	GASTINEL. (P.)
Biologie médicale	VERNE. (J.)
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN. (R.)
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale	POLONOVSKI. (M.)
Cliniques chirurgicales	{ Hôtel-Dieu BROCCQ (P)
	{ Saint-Antoine CADENAT (F.)
	{ Salpêtrière MONDOR. (H.)
	{ Cochin QUENU. (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de cardiologie	DONZELOT (E)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FÈVRE (M)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT (H)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T)
Clinique des maladies des enfants	DEBRÉ (R)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (F)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J)
Clinique gynécologique	MOCQUOT (P)
Cliniques médicales	{ Hôtel-Dieu BÉNARD (H)
	{ Bichat LAROCHE (G)
	{ Cochin HARVIER (P)
	{ Pitié LIAN (C)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	JUSTIN-BESANÇON (L)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L)
Cliniques obstétricales	{ Tarnier LANTUEJOUL (P)
	{ Baudelocque LEVY-SOLAL (E)
	{ Port-Royal PORTES (L)
Clinique ophtalmologique	VELTER (E)
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE (F)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	RICHET (C)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C)
Clinique rhumatologique	COSTE (F)

	MM
Clinique stomatologique	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J)
Clinique thérapeutique médicale	CHABROL (E)
Clinique urologique	FEY (B)
Embryologie	GIROUD (A)
Génétique médicale	LAMY (M)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BARIETY (M)
Histologie	CHAMPY (C)
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GAILLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	de GAUDART D'ALLAINES (F)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE (A)
Pathologie médicale	MOREAU (R)
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNIES (L)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R)
Physiologie	BINET (L)
Physique médicale	STROHL (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	MOULONGUET (P)
Thérapeutique	TURPIN (R)

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES ET AGREGES

	MM		MM
Anatomie	CORDIER (J.-C.) Pr. s. ch.		HUGUIER (J)
	DEBEYRE (J)		LAURENCE (G)
	DELMAS (A)		LEGER (L)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) Pr. s. ch.	Pathologie chirurgicale	OLIVIER (Cl)
	BUSSER (F)		PADOVANI (P)
Bactériologie	FASQUELLE (R)		POILLEUX (M)
	NEVOT (A)		ROUX (M)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)	Pathologie expérimentale	RUDLER (J.-C.)
	ETTORI (J)		VERNE (J.-M.)
Chimie médicale	Pr. s. ch.		MERKLEN (P)
	JAYLE (M.F.)		BERNARD (J)
	Pr. s. ch.		BOUDIN (G)
	SCHAPIRA (G)		CASTAIGNE (P)
Dermato-Syphiligraphie	DEGOS (R)		CONTE (M)
	BULLIARD (H)		DECOURT (J)
Histologie	Pr. s. ch.	Pathologie médicale	DOMART (A)
	COUJARD (R)		DREYFUS (Gilbert)
	DESCLAUX (P)		FAUVERT (R)
Hydrologie	DEBRAY (C)		HAMBURGER (J)
	BOYER (J)		KOURILSKY (R)
Hygiène	DEPARIS (M)		MAURIC (G)
	DEROBERT (L)		MILLIEZ (P)
Médecine légale	GAULTIER (J)		PERRAULT (M)
	N...		RAMBERT (P)
Neurochirurgie			THIEFFRY (St.)
			TURIAF (J)

III

	MM		MM
Neurologie.....	SEZE (S.de)	Pédiatrie.....	LAPLANE (R)
	GRASSET (J)		MARIE (J)
	LEPAGE (F)	Pharmacologie.....	LEVY (Mlle J)
	MAYER (M)		Pr. s. ch.
Obstétrique.....	MERGER (R)		CHEYMOL (J.H)
	RAVINA (J)		BARGETON (D)
	VARANGOT (J)	Physiologie.....	PARROT (J.L)
Ophthalmologie.....	OFFRET (G)		DOGNON (A)
	DESVIGNES (P)		Pr. s. ch.
	HALPHEN (E)	Physique médicale.....	DJOURNO (A)
Oto-rhino-laryngologie.....	Pr. s. ch.		GOUGEROT (L)
	MADURO (R)	Psychiatrie.....	BARUK (H)
Parasitologie.....	BRUMPT (L)	Psychiatrie infantile.....	MICHAUX (L)
Parasitologie coloniale ff	CHABAUD	Stomatologie.....	CHAPUT (MmeA)
	ABOULKER (P)	Thérapeutique.....	BROUET chargé de
Pathologie chirurgicale.....	BAUMANN (J)		l'enseignement
	GOSSET (J)	Urologie.....	KUSS (R)

III. - PROFESSEURS HONORAIRES et AGRÉGÉS

RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens.

MM. BASSET (A.) (Pathologie chirurgicale), BRINDEAU (A.) (Obstétrique),
GATELLIER (J.) (Clinique chirurgicale), LE LORIER (V.) (Obstétrique),
VAUDESCAL (R.) (Obstétrique)

IV. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS

CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM		MM
Clinique chirurgicale.....	AMELINE (A)	Clinique médicale.....	LENEGRE (J)
	FUNCK-BRENTANO (P)		MARCHAL (G)
	MENEGAUX (G)		MOUQUIN (M)
	PATEL (J)		SOULIE (E)
	SICARD (A)	Clinique obstétricale.....	DIGONNET (L)
			ECALLE (G)
Clinique médicale.....	BOULIN (R)		LACOMME (M)
	BROUET (G)		SUREAU (M)
	CACHERA (R)	Clinique ophtalmologique.....	RENARD (G)
	DELARUE (A)	Clinique oto-rhino-laryngo-.....	AUBIN (A)
	GARCIN (J)	logique.	
	HAGUENAU (M)	Clinique urologique.....	COUVELAIRE (R)

MM

Secrétaire de la Faculté..... MOREL (J.)
Secrétaire - adjoint..... Mlle CHAINTREUIL (G.)

Bibliothécaire en Chef..... Docteur HAHN (A.)
Bibliothécaires..... Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.),
LAURENT (H.), LE NOIR (G.)

A la mémoire de mon frère

L' Aspirant Jean Maroteaux
Ingénieur agronome
Médaille militaire

mort pour la France le 19 juin 1940

A Monsieur le Professeur Maurice Lamy

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse et nous a aidé de ses précieux conseils.

En témoignage de respectueuse gratitude pour l'enseignement éclairé qu'il nous a donné dans son service et pour la bienveillance qu'il nous a toujours témoignée.

A nos Maîtres dans les hôpitaux.

Monsieur le Professeur Funck Brentano

Monsieur le Docteur J. Weill

Monsieur le Docteur Netter

Monsieur le Docteur Grossiord

Monsieur le Docteur Rachet.



CHAPITRE I

INTRODUCTION

POSITION DU PROBLÈME -

Améliorer l'espèce humaine n'est pas une idée nouvelle car des lois qui aujourd'hui seraient qualifiées "d'eugéniques" avaient déjà été élaborées par Lycurgue à Sparte et Solon à Athènes ainsi que par Platon et Aristote dans leurs républiques idéales. Mais jusqu'à ces derniers temps peu de travaux médicaux avaient été consacrés à cette question qui préoccupa surtout les démographes.

Cependant nous connaissons déjà de nombreuses affections qui sont conditionnées uniquement par des facteurs géniques. Qu'on ne nous objecte pas qu'il s'agit là de tares exceptionnelles car des études sur des maladies très répandues comme le diabète ou les maladies allergiques ont montré qu'elles étaient sous la dépendance de notre patrimoine héréditaire. Celui-ci influence même semble-t-il notre sensibilité aux maladies infectieuses et à la tuberculose ainsi que la localisation de certains cancers.

Nombreuses sont les observations concernant des maladies infectieuses ayant eu la même évolution chez plusieurs membres d'une famille. Rappelons par exemple celle de Lenz sur la néphrite scarlatineuse atteignant père, mère et 4 enfants ou celle de Vogt sur la diphtérie qui frappe 5 membres d'une fratrie sur 6.

L'étude des jumeaux est encore plus significative. L'enquête de Diehl et von Verschuer sur la tuberculose montre que 65 % des jumeaux monozygotiques sont atteints simultanément contre 25 % seulement chez les dizygotiques.

Récemment nous avons occasion d'étudier dans le service du Professeur Lamy le cas de concordances et de discordances de diverses maladies observées chez les jumeaux. Pour la broncho-pneumonie nous trouvons par exemple :

contre	3 concordances	}	chez les dizygotiques
	13 discordances		
	9 concordances	}	chez les monozygotiques
	1 discordance		

Ces nombres sont trop petits pour permettre de tirer des conclusions statistiques définitives, ils semblent néanmoins montrer une certaine incidence du patrimoine héréditaire sur la sensibilité à cette maladie.

Le domaine de la pathologie héréditaire, au sens le plus large du terme, est donc très étendue. Et notre action thérapeutique ici est souvent fort restreinte : Chorée de Huntington, surdi-mutité, idiotie amaurotique sont bien au-dessus de nos ressources. Lorsque nous modifions l'évolution de ces affections nous n'influons d'ailleurs en rien leur transmission ultérieure (la notion d'isolement entre soma et germen, affirmée par Weissman, restant toujours valable).

L'amélioration du patrimoine héréditaire de l'homme constitue donc un champ d'étude particulièrement intéressant pour le médecin.

GRAVITÉ ACTUELLE DE CE PROBLÈME -

La question se pose avec une acuité d'autant plus vive que 2 ordres de phénomènes font peser une lourde menace sur l'espèce humaine :

- la disparition de la sélection
- l'augmentation des causes mutagènes.

Il serait trop long d'étudier ici le rôle joué par la sélection dans l'évolution des espèces animales et ensuite dans leur conservation.

Rappelons seulement que dès son apparition une mutation nouvelle est soumise aux forces sélectives qui tendent à la conserver si elle est favorable, à l'éliminer si elle est nuisible. Dans une espèce ancienne comme la drosophile

toutes les mutations ont eu le temps d'apparaître et de subir l'épreuve de la sélection qui a conservé les meilleures d'entre elles. Celles que nous provoquons artificiellement se montrent ainsi presque toujours nuisibles.

Il est facile de prouver ces faits : il suffit par exemple d'introduire dans une population de mouches portant une mutation défavorable à l'espèce quelques individus sauvages pour voir bientôt disparaître les ~~mutés~~^{mutés} au profit des autres.

Il en va tout autrement dans l'espèce humaine où les conditions de vie des pays civilisés permettent aux sujets les plus défavorisés de vivre et de se reproduire. Grâce aux progrès de l'habitat, de l'hygiène, la mortalité infantile a rapidement regressé laissant en vie les individus moins vigoureux, autrefois condamnés à disparaître.

Il est à ce propos saisissant de comparer des populations encore peu civilisées à nos populations européennes : la fréquence de la myopie par exemple qui atteint 25 % chez les blancs serait de 1 % chez les noirs (chiffres cités par Monsieur Lhéritier).

. En outre les progrès de la médecine ont permis à des sujets tarés (hémophiles par exemple) d'arriver à l'âge de la reproduction alors qu'ils n'auraient pu le faire autrefois.

D'autre part la fécondité différentielle tend à agir également en sens inverse de la sélection naturelle. Des études ont montré par exemple que le taux de reproduction des individus les moins doués intellectuellement était plus élevé que celui des sujets ayant fait des études supérieures. Les guerres ont une action similaire car elles frappent généralement les plus vigoureux.

A cette position très particulière de l'homme au milieu des autres espèces animales s'est ajouté ces temps derniers un accroissement des causes mutagènes avec l'emploi des radiations ionisantes.

L'allongement de la vie humaine a de plus augmenté la durée d'action de ces causes permettant ainsi une plus grande accumulation de mutations.

L'avenir de l'humanité semble donc particulièrement sombre et a suggéré à Muller, le grand généticien américain, cette boutade : "Dans quelques siècles, il sera sans doute plus sensé et plus économique de fabriquer des hommes de toutes pièces que d'utiliser les pitoyables restes de l'humanité qui subsisteront".

DIFFICULTÉS -

Pour pouvoir conjurer ce péril il nous faudrait connaître parfaitement les lois de l'hérédité humaine; mais nous en sommes encore loin car de nombreuses difficultés se présentent.

La première est la complexité des lois de la génétique et de ses mécanismes. Elle a été bien mise en évidence par l'étude de la mouche du vinaigre : *Drosophila mélanogaster*. Chez cet animal qui constitue un matériel fort remarquable (fécondité, reproduction rapide, chromosomes géants des glandes salivaires) bien des phénomènes restent encore mystérieux : la transmission des caractères quantitatifs par exemple est encore mal expliquée, et l'existence possible d'une hérédité cytoplasmique est discutée.

Mais l'espèce humaine nous apparaît encore infiniment plus complexe. Chez elle il y a non pas 4 mais 24 paires chromosomiques portant un nombre immense de gènes.

Une même maladie (amyotrophie de Charcot Marie par exemple) peut être provoquée par un gène dominant, un gène récessif ou un gène lié au sexe.

Des syndromes bien caractérisés comme l'albinisme semblent également pouvoir être dus non à un seul gène récessif, mais à plusieurs.

Nombreux sont aussi les gènes à manifestations variables ou dont la pénétrance est incomplète (c'est le cas de la luxation congénitale de la hanche, du bec de lièvre...).

Nous savons aussi que l'action du milieu extérieur peut simuler celle d'un gène. Goldschmidt a pu ainsi reproduire de nombreuses "phénocopies" chez l'insecte en provoquant des variations de température pendant la vie larvaire.

Ces faits sont également connus chez l'homme (malformations cardiaques par exemple) et probablement fréquents. L'étude des jumeaux monozygotiques peut ainsi révéler des discordances pour des malformations qui dans d'autres cas sont sûrement d'origine génique (nous l'avons vérifié récemment pour l'hypoplasie).

A cette complexité de la génétique humaine se joint une difficulté particulière d'étude. Il n'est pas question d'expérimenter chez l'homme et nous ne pouvons qu'observer le résultat d'unions contractées au hasard. Nos méthodes de travail se résument à l'analyse d'arbres généalogiques et à la comparaison des jumeaux mono et dizygotiques.

Les familles humaines sont en outre particulièrement petites et il faut en étudier un grand nombre pour tirer des conclusions ayant quelque valeur.

LIMITES ACTUELLES DE NOS MOYENS D'ACTION -

Etant donné nos connaissances encore bien fragmentaires de l'espèce humaine nous ne pouvons agir que de façon fort restreinte sur son patrimoine héréditaire. Nous allons montrer cependant ce qu'il est déjà raisonnable et possible de faire.

Loin de nous la pensée d'envisager ici la création de "surhommes" ou de sujets sélectionnés comme certains l'ont préconisée. Nous estimons que cette conception de l'eugénique est dangereuse, toute société ayant besoin pour subsister, d'individus possédant des aptitudes et des capacités différentes.

Le médecin doit chercher avant tout à diminuer la souffrance humaine et à supprimer l'apparition des maladies et des tares d'origine génique.

On nous reprochera peut être l'aspect purement négatif de cette méthode.

Nous pensons cependant que c'est la seule actuellement applicable à l'homme pour qui l'on ne peut utiliser les techniques d'amélioration des espèces animales.

Qu'on ne s'attende pas non plus à trouver ici la syphilis et l'alcoolisme qui n'ont aucune action sur le génotype de l'individu et restent bien étrangers à toutes les malformations qu'on leur a reprochées.

Après avoir discuté un certain nombre de méthodes souvent qualifiées d'eugéniques nous verrons quelles mesures sont dès maintenant à envisager et quel rôle le médecin peut jouer dans ce domaine. Nous terminerons en exposant les perspectives d'avenir qui s'offrent à nous.

(Nous envisagerons essentiellement les 2 modes de transmission dominant et récessif négligeant les phénomènes d'hérédité quantitative, trop complexes et trop mal connus encore pour qu'on puisse agir sur eux. Lorsque nous parlerons de maladie congénitale il s'agira toujours d'une affection acquise pendant la vie intra-utérine et non héréditaire).

C H A P I T R E I I
D I S C U S S I O N d e C E R T A I N E S
M É T H O D E S E U G É N I Q U E S .

STÉRILISATIONS EUGÉNIQUES -

La stérilisation ou suppression du pouvoir de reproduction de l'individu reste pour beaucoup synonyme d' "Eugénique". C'est sans doute parce que cette méthode a déjà beaucoup fait parler d'elle et aussi parce qu'elle semble, à un examen superficiel, la plus rationnelle : empêcher les individus tarés de se reproduire ne va-t-il pas en quelques générations faire disparaître toutes les affections dont ils sont porteurs ?

Le problème n'est malheureusement pas aussi simple et ceci sans envisager le point de vue moral de la question qui dépasserait le cadre de cet exposé (une méthode aussi mutilante pour l'individu heurtant profondément nos conceptions chrétiennes et françaises du respect de la personnalité humaine).

Nous croyons utile, avant de discuter la méthode, d'étudier rapidement son mode d'application dans les divers pays où elle fut utilisée.

Les premières mesures de stérilisation furent appliquées en Indiana(1907); cet exemple devait être suivi ensuite par 32 états américains. Dans ces différents pays la stérilisation s'adresse essentiellement aux faibles d'esprit, fous ou épileptiques ainsi qu'aux autres maladies mentales. Les affections héréditaires ne sont citées que dans de rares états (Nebraska, Californie, Mississippi, Utah).

Il aurait été ainsi pratiqué 50.193 interventions de 1907 à 1949 frappant 47.424 fous ou faibles d'esprit.

En 1929 au Danemark une loi fut promulguée visant les maladies mentales l'épilepsie et les cas de prédispositionssmauvaises transmises à la descendance.

Ces stérilisations suivant les travaux du Professeur Kemp auraient atteint, de 1929 à 1945, 3.608 individus dont 2.803 faibles d'esprits. Outre des maladies mentales furent encore frappés des porteurs de cécité, surdi-mutité, hémophilie, diabète, myopathie, maladie de Friedreich.

En 1935 en Suède une loi modifiée en 1941 vise les individus atteints de maladies mentales ou pouvant transmettre "une maladie ou défectuosité d'autre sorte", les sujets incapables d'élever correctement des enfants (criminels, pervers) et les femmes dont la vie serait menacée par une grossesse.

Ainsi du 1er juillet 1941 au 31 décembre 1948, 12.569 personnes furent stérilisées parmi lesquelles 10.018 pour maladies mentales ou épilepsie, 2162 pour faiblesse générale et 389 pour malformations corporelles ou autres maladies héréditaires.

En Norvège une loi fut également promulguée en 1934 ainsi qu'en Finlande en 1935 et en Esthonie en 1937, mais nous n'avons pu avoir de renseignements sur leur application.

En Allemagne la loi de 1933 frappait les maladies héréditaires suivantes : faiblesse mentale congénitale, schizophrénie, psychose maniaco-dépressive, épilepsie, chorée d'Huntington, cécité et surdité héréditaires, malformations héréditaires graves et alcoolisme grave.

Malheureusement peu de renseignements ont été fournis sur l'application de cette loi. Nous savons seulement que pour la seule année 1934 (Massfeller) 56.244 stérilisations furent ordonnées. Si l'on admet que ce nombre a rapidement diminué par la suite (comme il ressort d'études faites en zone d'occupation française) il semble cependant logique d'estimer à près de 200.000 le chiffre des stérilisations pratiquées.

Il est encore plus difficile de savoir quelles catégories de sujets furent

atteintes. Suivant les études du service sanitaire français en Allemagne (portant sur le Bade et le Wurtemberg) 83, 8 % des individus furent stérilisés pour démence ou psychose, 8,15 % pour épilepsie, 0,03 % pour chorée, 1,09 % pour malformation congénitale, 0,95 % pour cécité, 3,25 % pour surdité.

Signalons aussi qu'une loi dans le Canton de Vaud autorise la stérilisation des malades mentaux ainsi que dans la Province d'Alberta au Canada et en Colombie britannique.

Enfin la loi de 1948 au Japon vise 55 maladies group es en 6 classes.

Rappelons que dans la plupart de ces pays le sujet ou son tuteur peut faire appel contre la décision prise à son égard. (Sauf en Suède).

Nous allons voir maintenant si ces stérilisations justifient les espoirs qu'on avait placés en elles.

Nous étudierons tout d'abord les affections dominantes : un gène est dit dominant lorsqu'il manifeste ses effets à l'état hétérozygote (porté par un seul des 2 chromosomes d'une même paire).

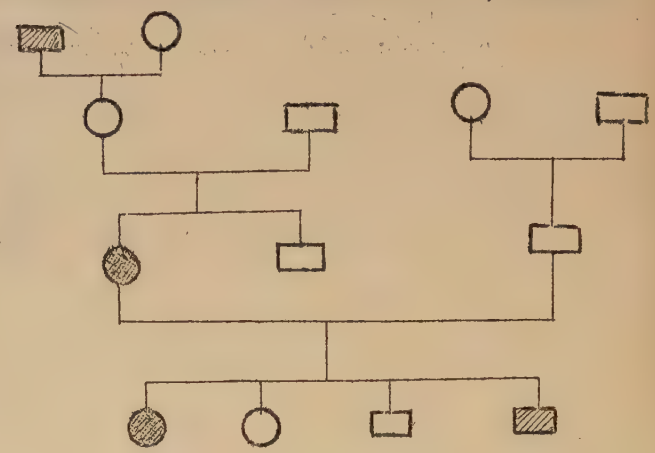
Nous verrons plus loin sur quels critères on se fonde pour affirmer qu'une maladie est dominante. Disons simplement ici que le sujet atteint (dont l'un des 2 parents l'est également) a une chance sur deux à chaque naissance d'enfant d'avoir un descendant frappé de la même maladie que lui.

C'est contre ces affections, semble-t-il, que la stérilisation devrait être la plus efficace puisque tous les porteurs du gène responsable sont atteints. En une génération si l'on stérilise tous les malades, ce gène doit disparaître de la population.

En fait la question est beaucoup plus complexe. Il existe en effet de nombreux gènes à pénétrance incomplète, c'est dire que parfois un sujet normal apparemment peut transmettre une tare dominante.

Nous en avons récemment observé un cas assez typique, il s'agissait

d'une malformation des 2 coudes (dont l'extension était limitée à 90 °) frappant dans une fratrie 2 enfants sur 4. Leur mère était atteinte de la même anomalie ainsi que leur arrière grand père. Par contre la grand'mère maternelle était normale mais avait cependant transmis la tare à sa fille. (C'est le phénomène de la génération dite "sautée").



Arbre généalogique de la famille A.

Ces cas de pénétrance incomplète sont très fréquents et connus pour plusieurs affections dominantes (bec de lièvre, luxation congénitale de la hanche...)

D'autre part certaines tares dominantes ne se manifestent que tardivement : c'est le cas par exemple de la chorée de Huntington. Sur quels critères se fonder alors pour effectuer les stérilisations. Faut-il frapper tous les descendants d'un sujet atteint ? On a alors une chance sur deux de sacrifier des individus dont la lignée serait entièrement normale.

Mais même si l'on empêchait la reproduction de tous les porteurs d'une affection dominante (ce qui, sans tenir compte des 2 objections précédentes est d'ailleurs pratiquement impossible) on n'en verrait pas pour autant celle-ci disparaître car de nouvelles mutations tendraient à la reproduire, mutations d'autant plus fréquentes que la tare est plus lourde. C'est ainsi que l'épilepsie, par exemple, entraînant le plus souvent la mort avant l'âge adulte, réapparaît néanmoins régulièrement.

Enfin chez l'homme, comme chez la drosophile ces tares dominantes sont de loin les plus rares et les moins intéressantes au point de vue eugénique. (Il est même probable que quelques unes d'entre elles ne mériteraient plus ce qualificatif de dominantes si nous en connaissions les effets à l'état homozygote).

Les résultats apparaissent donc ici bien aléatoires.

Mais plus importantes sont les affections récessives. Rappelons qu'un gène récessif ne manifeste ses effets qu'à l'état homozygote (porté par les 2 chromosomes d'une même paire).

Nous allons imaginer une population où existe un gène récessif quelconque non lié au sexe : a (albinisme par exemple) à la fréquence q, la fréquence du gène normal A étant p.

Nous aurons dans cette population que nous supposons panmictique 3 catégories d'individus :

- les sujets normaux : A A dont la fréquence est p^2
- les sujets d'apparence normale mais porteurs de la tare : Aa dont la fréquence sera $2pq$
- les sujets tarés : aa dont la fréquence sera q^2

(Il suffit pour comprendre ces différentes fréquences de former le tableau gamétique; la fréquence des gènes étant p pour A, q pour a nous aurons chez les femmes p ovules portant A

q " " a

de même chez les hommes, et si les croisements se font au hasard nous pourrions construire le tableau) :

	pA	qa
pA	p^2AA	$pqaA$
qa	$pqAa$	q^2aa

Par la stérilisation nous éliminons uniquement les gènes à l'état homozygote (portés par les sujets aa).

Mais si la fréquence q est assez faible la plupart des gènes sont à l'état hétérozygote. Le rapport des gènes portés par les sujets homozygotes à ceux portés par les hétérozygotes est en effet

$$\frac{2q^2}{2pq} = \frac{q}{p}$$

et décroît en même temps que la fréquence q du gène. Par exemple si :

$$q = \frac{1}{100} \quad \frac{q}{p} = \frac{1}{99}$$

$$q = \frac{1}{1000} \quad \frac{q}{p} = \frac{1}{999}$$

C'est dire qu'un gène sur 100 ou sur 1.000 sera éliminé par stérilisation; et l'on démontre en génétique des populations que la fréquence d'un gène léthal (ici rendu pratiquement léthal par stérilisation) à la génération n égale :

$$q_n = \frac{q_0}{1 + n q_0} \quad (q_0 \text{ étant la fréquence initiale})$$

Nous allons prendre 2 exemples pour illustrer ces faits un peu abstraits. Soit une population de 40.000.000 d'habitants atteinte d'une affection récessive qui affecte $\frac{1}{100}$ de la population, il y aura 400.000 malades

$$q^2 = \frac{1}{100} \quad q = \frac{1}{10}$$

un dixième des gamètes de cette population est porteur du gène, par stérilisation nous n'en éliminons qu'un sur cent. A la génération suivante nous aurons

d'après la formule précédente qu'on peut écrire $q_n = \frac{1}{\frac{1}{q_0} + n}$ ou $q_n = \frac{1}{10 + n}$

$$q_1 = \frac{1}{10+1} = \frac{1}{11}$$

il y aura $\frac{1}{121}$ malades (soit 330.000; 70.000 de moins pour 400.000 stérilisés).

Pour que la fréquence q diminue de moitié il faudra donc 10 générations alors :

$$q_{10} = \frac{1}{10 + 10} = \frac{1}{20} \quad q^2_{10} = \frac{1}{400}$$

la fréquence des tarés aura diminué des $\frac{3}{4}$ (100.000) mais il aura fallu une stérilisation rigoureuse (pratiquement impossible) et l'on aura sacrifié plus de 2 millions d'individus ! qui auraient procréé un nombre plus grand d'individus sains (pour un gain de 300.000).

Mais aucune affection n'atteint une fréquence aussi importante et si nous

prenons une tare frappant un sujet sur 10.000 (ordre de grandeur de l'albinisme) nous aurons :

$$q^2 = \frac{1}{10.000} \quad q = \frac{1}{100}$$

il y aura 4.000 malades et il faudra 100 générations pour diminuer la fréquence de moitié

$$q_{100} = \frac{1}{100+100} = \frac{1}{200} \quad q^2_{100} = \frac{1}{40.000}$$

Près de 3.000 ans seront nécessaires, il n'y aura plus que 1.000 malades mais il aura fallu stériliser plus de 200.000 sujets.

Pour des tares encore plus rares il faudrait un nombre plus grand de générations pour atteindre le même résultat.

Dans le cas de maladies récessives les stérilisations sont donc pratiquement inefficaces et les sacrifices qu'elles imposent dépassent de loin les bénéfices escomptés.

(Nous n'avons pas dans cet exposé tenu compte de la consanguinité qui augmente le nombre des homozygotes, mais nous reviendrons plus loin sur cette question. L'ensemble de nos conclusions reste néanmoins valable.

Nous avons également négligé les mutations qui tendent à faire réapparaître les gènes tarés et diminuent encore l'effet des stérilisations. Le taux de mutation est particulièrement élevé pour certains gènes comme celui qui est responsable de l'idiotie amaurotique : quoique pratiquement létale cette tare reste cependant en équilibre dans la population).

Dans le cas des gènes récessifs liés au sexe l'élimination par stérilisation serait plus rapide (le gène n'étant jamais protégé chez l'homme). Mais le nombre des gènes pathologiques liés au sexe est assez restreint et le plus important d'entre eux celui de l'hémophilie semble avoir un taux de mutation élevé (de plus la majorité des hémophiles ne se reproduisent pas).

Si, à la lumière de cet exposé, nous étudions maintenant le résultat des stérilisations effectuées dans les différents pays où elles furent utilisées

nous constatons qu'on s'est peu préoccupé, semble-t-il, du mode de transmission des tares.

C'est ainsi que la majorité des stérilisations ont visé les maladies mentales ou la "faiblesse d'esprit" (83,8 % en Allemagne, 75 % en Suède, 94 % aux Etats-Unis, 77,6 % au Danemark). Or les études génétiques ont montré que la majorité de celles-ci se transmettent selon le mode récessif telle par exemple la psychose maniaco-dépressive ou la schizophrénie (elles sont d'ailleurs provoquées probablement par plusieurs gènes).

Quant à la débilité mentale elle semble obéir à plusieurs modes de transmission et il est probable que des phénomènes d'hérédité quantitative interviennent chez elle. (De plus beaucoup de cas sont d'origine congénitale, secondaires au traumatisme obstétrical ou acquis pendant les premiers mois de la vie).

L'épilepsie, la surdi-mutité qui furent aussi l'objet de nombreuses stérilisations se transmettent également de façon récessive.

Parmi les affections dominantes nous relevons seulement la chorée de Huntington, certaines variétés de cécité ou de malformations, et ces affections ne représentent qu'un faible pourcentage. Ce sont pourtant les seules qui auraient pu faire discuter l'emploi de la méthode.

En conclusion, étant donné l'état de nos connaissances actuelles, les stérilisations ne peuvent avoir qu'une action eugénique négligeable et hors de proportion avec les sacrifices qu'elles imposent.

LES AVORTEMENTS EUGÉNIQUES -

Au chapitre des stérilisations nous avons cru bon de joindre celui des avortements qui s'y rattache de très près. Ils privent en effet temporairement deux sujets donnés de leurs facultés de reproduction.

Rappelons qu'ils sont appliqués légalement en Suède (loi de 1938), au Danemark (loi de 1939), au Japon (loi de 1948) et en Suisse pour les maladies

mentales (loi de 1928).

C'est ainsi qu'au Danemark entre 1941 et 1946 : 11,4 % d'avortements ont été pratiqués pour malformations physiques.

53,2 % pour troubles psychiques ou maladies nerveuses.

29 % pour causes variées (alcoolisme, lésion d'organes internes etc...)

6,4 % pour cécité ou surdi-mutité.

Quant à la Russie où de 1918 à 1936 un grand nombre d'avortements furent pratiqués 0,5 % seulement relevaient d'une cause eugénique (Congrès panrusse de la maternité en 1925).

Cette méthode (dans le problème que nous étudions) mérite les mêmes critiques que les stérilisations. Elle nous apparaît même comme plus brutale et plus aveugle car elle supprime un individu dont nous ignorons la potentialité ultérieure.

Si les parents portent une tare dominante, il a en effet une chance sur deux d'être indemne.

Si la tare est récessive ses chances sont encore beaucoup plus grandes. Prenons comme exemple le cas très défavorable où un sujet taré épouse sa cousine germaine, l'enfant a (nous l'expliquerons plus loin) 15 chances sur 16 d'être normal.

Il n'y a que dans le cas où ses deux parents seraient tarés qu'il aurait 100 pour 100 de chances d'être frappé; mais il s'agit là d'une éventualité exceptionnelle.

Il ne semble donc pas que cette méthode puisse être retenue ici.

L' INSEMINATION ARTIFICIELLE -

D'abord simplement préconisée comme moyen de lutte contre la stérilité involontaire l'insémination artificielle est maintenant pronée comme méthode eugénique.

Il ne s'agit pas d'une découverte nouvelle puisque depuis Hunter médecin anglais qui la pratiqua pour la première fois en 1799 elle fut plusieurs fois utilisée au cours du 19^e siècle.

Encore peu connue en France elle a déjà pris une assez grande extension aux Etats-Unis et en Angleterre (dans des cas de stérilité et, selon certaines observations, de surdi-mutité ou d'affections nerveuses). Elle a même fait l'objet d'un débat aux Communes en 1946; ce débat a révélé qu'elle était pratiquée dans 60 cliniques et que 3.000 naissances lui étaient imputables.

L'insémination artificielle dite eugénique consisterait à sélectionner des donneurs qui se substituraient à un père taré ou présentant des caractéristiques (physiques ou intellectuelles) inférieures aux normes établies par le législateur.

Mais outre les graves réserves morales que l'on doit formuler à l'égard d'une méthode qui risque de disloquer la famille, il semble que le choix du donneur soit particulièrement difficile.

En effet si l'étude des ascendants du sujet permet d'éliminer à peu près sûrement les tares dominantes, il est actuellement impossible de savoir s'il n'est pas porteur d'une affection récessive.

D'autre part il règne encore bien des incertitudes sur la transmission des aptitudes physiques et intellectuelles. Les éleveurs sont obligés avant d'adopter un animal comme reproducteur d'étudier avec soin son ascendance et sa descendance ce qui est le plus souvent impossible chez l'homme.

En regard de ses graves inconvénients, l'insémination artificielle ne donne donc pas des résultats assez sûrs pour qu'on puisse l'adopter comme mesure eugénique.

LE BIRTH CONTROL

Cherchant essentiellement à agir sur les facteurs du milieu pour les améliorer, cette méthode dépasse un peu le cadre de cet exposé. Comme elle a dé-

jà souvent fait parler d'elle, nous en dirons cependant quelques mots ici.

Le Birth Control dont le promoteur fut Malthus s'est rapidement étendu aux pays anglo-saxons et aux pays nordiques (Suède, Norvège, Danemark). En France après un certain essor, toute propagande en sa faveur fut interdite par la loi du 31 juillet 1921.

Cette méthode en diminuant le nombre des naissances se propose de donner à l'enfant de meilleures conditions sanitaires et économiques de développement.

Mais il semble que cette limitation des naissances soit surtout pratiquée dans les milieux aisés où les conditions seraient les meilleures. D'après la statistique de Pearl, aux Etats Unis 30 % des femmes pauvres appliquent le Birth Control contre 80 % parmi les plus aisées. L'enquête de Whelpton et Kiser à Indianapolis a montré que la planification des familles est plus poussée dans les groupes ayant les caractéristiques les meilleures (plus grosses fortunes, loyers plus élevés, automobile plus luxueuse).

Quant à l'action sur le patrimoine héréditaire elle semble bien négligeable, le Birth Control paraît même accroître la différence de fécondité entre les sujets les mieux doués et les autres, car il est d'autant plus efficace que ceux qui l'appliquent sont plus aptes à le faire. C'est ce qui ressort également de l'enquête de Whelpton et Kiser : la planification est beaucoup plus importante dans les groupes ayant poussé plus loin leurs études.

Cette méthode ne semble donc pas agir dans le sens que nous recherchons ici.

CHAPITRE III
 ETUDE DE QUELQUES MESURES
 SUSCEPTIBLES D'AMÉLIORER
 NOTRE
 PATRIMOINE HÉRÉDITAIRE.

Après avoir discuté les expériences déjà tentées dans certains pays nous allons voir maintenant quelques mesures devant nous permettre de pallier, dans des limites bien modestes, aux menaces qui pèsent sur l'espèce humaine.

LUTTE CONTRE LES AFFECTIONS DOMINANTES -

Dans ce cas, tout sujet atteint nous l'avons dit, risque de voir la moitié de ses enfants frappée comme lui.

Devant cette redoutable éventualité nous estimons qu'il faut détourner de la procréation tout individu porteur d'une tare grave, déjà transmise dans sa famille suivant le mode dominant.

Dans ce but nous pensons qu'il serait utile qu'à la radiologie et aux réactions sérologiques déjà imposées par le certificat prénuptial soit ajoutée l'étude des antécédents du candidat au mariage. Il serait nécessaire que tous les médecins possèdent en ce domaine une culture suffisante et puissent mettre le sujet en face de ses responsabilités en lui montrant les risques graves qu'il fait courir à sa descendance. Il est bien entendu que le secret professionnel serait respecté comme dans le certificat actuel.

Souhaitons aussi que se créent des centres spécialisés de génétique humaine où tout individu, avant de contracter une union avec un sujet atteint d'une affection héréditaire, puisse être éclairé sur les risques d'un tel mariage.

Il est probable qu'ainsi un certain nombre d'unions malheureuses pourrait être évité sans recourir à un procédé aussi brutal que la stérilisation.

Quant aux maladies mentales l'internement des sujets gravement atteints ou leur placement en maisons spécialisées nous semble la méthode la plus rationnelle.

Enfin la lutte contre les causes mutagènes doit être aussi envisagée ici. (Voir plus loin).

ETUDE DES AFFECTIONS RÉCESSIVES -

Ce sont les plus redoutables car, transmises par 2 sujets d'apparence normale, leur apparition est imprévisible et les stérilisations se montrent parfaitement inefficaces dans leur prévention.

En revanche, un facteur primordial joue dans leur éclosion : la consanguinité; deux sujets parents proches ont en effet beaucoup plus de chances d'être porteurs de la même tare que deux étrangers.

Prenons par exemple 2 cousins germains. Si la personne (1) est hétérozygote pour une tare récessive

elle a une chance sur deux de la

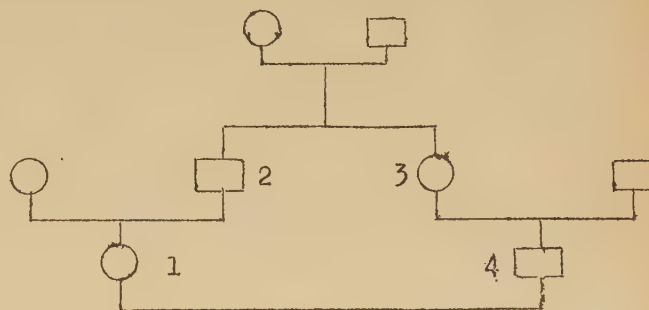
tenir de son père (2)(ou de sa

mère). Si ce père est lui-même

hétérozygote sa soeur (3) a une

chance sur deux de l'être égale-

ment (l'un de leurs 2 parents étant certainement hétérozygote). Enfin si cette soeur est porteuse elle a une chance sur deux de transmettre le gène taré à son fils (4).



Ce dernier a donc : $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2}$

c'est à dire une chance sur 8 d'être porteur de la même tare que sa cousine germaine.

Si nous considérons une tare dont la fréquence dans la population est de $\frac{1}{10.000}$ (ordre de grandeur de l'idiotie amaurotique)

$$q^2 = \frac{1}{10.000} \quad q = \frac{1}{100}$$

il y a 2pq porteurs : $2pq \neq \frac{2}{100} = \frac{1}{50}$

un mariage contracté au hasard a : $\frac{1}{50} \times \frac{1}{50} \times \frac{1}{4}$

soit une chance sur 10.000 de donner naissance a un enfant taré.

Un mariage entre cousins germains a : $\frac{1}{50} \times \frac{1}{8} \times \frac{1}{4} = \frac{1}{1.600}$

soit 6 fois plus de chances qu'un mariage de hasard.

Si la tare est plus rare par exemple : $q = \frac{1}{250}$

(ordre de grandeur de la rétinite pigmentaire d'après une statistique hollandaise) les chances d'avoir un taré sont multipliées presque par 10 et pour une affection comme la maladie de Laurence - Biedl ($q \neq \frac{1}{1.000}$) elles sont multipliées par 62.

Dans le cas d'une union entre cousins issus de germains, si l'un est porteur l'autre ayant 1 chance sur 32 de l'être également nous aurons si $q = \frac{1}{1.000}$:

$$\frac{1}{500} \times \frac{1}{32} \times \frac{1}{4} = \frac{1}{64.000} \quad \text{au lieu de} \quad \frac{1}{1.000.000}$$

soit 15 fois plus de chances d'avoir un enfant atteint.

Les mariages entre oncle et nièce sont encore plus désastreux (si l'un est hétérozygote l'autre a une chance sur 4 de l'être également).

Si maintenant nous considérons la population française et si nous admettons qu'il y a 330.000 mariages par an (chiffre de 1950) dont 0,8 % entre cousins germains (le chiffre exact serait 0,72) nous aurons en une génération de 30 ans 10.000.000 de mariages dont 80.000 consanguins et donc

$$\frac{80.000}{4.000} = 20$$

mariages entre porteurs de Laurence Biedl (car $\frac{1}{500} \times \frac{1}{8} = \frac{1}{4.000}$) alors que pour la population nous en aurions :

$$\frac{9.920.000}{250.000} \approx 39 \left(\frac{1}{500} \times \frac{1}{500} \right)$$

C'est dire que 34 % environ des porteurs de cette malformation serait issus d'unions entre cousins germains.

On nous dira peut-être qu'il s'agit là de calculs théoriques. Mais les faits vérifient amplement ces constatations. C'est ainsi que pour la surdi-mutité un calcul analogue au précédent donnerait environ 3 % des sujets issus d'unions consanguines alors qu'une enquête faite à l'Institut des Sourds et muets de Paris par le Professeur Lamy et ses collaborateurs a relevé 9 % d'unions consanguines dans l'ascendance des enfants.

De même pour l'albinisme au lieu du chiffre théorique de 6 % on trouve 20 % d'unions consanguines (ce qui fait supposer que plusieurs gènes probablement conditionnent l'albinisme).

Dans une affection très rare comme la maladie décrite par Ellis et Van Creveld sur 9 cas certains qui ont pu être retrouvés 3 sont issus d'unions consanguines.

Il semble donc que le législateur soit autorisé à interdire de tels mariages (cette idée n'est d'ailleurs pas nouvelle puisqu'on la retrouve dans le Lévitique, chap. 18, V.6)

Une telle mesure permettrait de diminuer la fréquence de toutes les affections récessives. D'après L. Tabah on supprimerait ainsi 15 % des cas d'idiotie amaurotique, 9 % des maladies de Friedreich et 25 % d'une variété de surdi-mutité.

On nous objectera peut-être que des mariages consanguins donnent parfois d'excellents résultats. Ces faits sont incontestables mais de telles unions n'en comportent pas moins des risques suffisants pour les faire interdire.

Certains nous diront aussi que les éleveurs utilisent les croisements

consanguins pour obtenir les races les mieux douées. Mais ici le problème est bien différent car il est possible d'obtenir chez l'animal des races pures par élimination des sujets tarés. D'autre part même dans ce cas une consanguinité trop poussée n'est pas souhaitable et il est préférable de faire des croisements entre plusieurs lignées pures différentes.

La principale critique qu'on puisse faire à cette méthode c'est de ne pas faire diminuer la fréquence du gène responsable dans la population mais d'en atténuer simplement les effets. Espérons qu'un jour nous serons à même de lutter plus efficacement contre ces tares récessives (en particulier par le dépistage des hétérozygotes).

Quant aux tares récessives liées au sexe, comme pour les affections dominantes, il faudrait montrer aux sujets tarés et aux femmes susceptibles d'être porteuses (soeurs d'un sujet atteint ou filles de celui-ci) les risques qu'ils font courir à leur descendance. Là aussi il y aurait grand intérêt à pouvoir décoder les hétérozygotes.

LUTTE CONTRE LES MUTATIONS -

Dans notre introduction nous avons déjà insisté sur le danger représenté par la multiplication des causes mutagènes.

Restées longtemps mystérieuses les mutations sont actuellement bien connues grâce aux travaux de Muller et de ses collaborateurs. Outre les mutations du génome (modifiant le nombre des chromosomes et donc sans intérêt chez l'homme), on distingue :

- les mutations géniques : transformation d'un gène en un allèle ayant un effet différent,
- et les mutations chromosomiques modifiant l'architecture du chromosome.

Il est difficile d'apprécier le taux de mutation spontanée pour un gène donné. En effet s'il semble facile de constater l'apparition d'une mutation dominante, l'incertitude sur la paternité, l'existence de pénétrance incomplète

rendent chez l'homme cette étude bien difficile.

Aussi on a préféré apprécier ces taux pour les gènes récessifs léthaux. Si on admet qu'une affection comme l'idiotie amaurotique se maintient à un taux constant dans la population à chaque génération $2q^2$ gènes disparaissent (homozygotes qui ne se reproduisent pas) et ils doivent être remplacés par mutation.

On a trouvé ainsi un taux de mutation voisin de $\frac{1}{10.000}$ pour le gène de l'idiotie amaurotique (étude faite en Suède).

Pour l'hémophilie (en étudiant les oncles et grands-oncles maternels des sujets tarés) on a pu montrer que dans la moitié des cas l'affection apparaît par mutation.

Mais à côté de ces mutations spontanées on a pu mettre en évidence des phénomènes de mutations provoquées. Deux ordres d'agents semblent capables de les induire avec une grande fréquence.

Les plus importants sont les radiations ionisantes : rayons X, rayons γ du radium (les rayons ultra-violetts peu pénétrants sont sans intérêt chez l'homme). Ces radiations agiraient par perturbation des sphères électroniques entourant les atomes, la partie essentielle du gène étant probablement monomoléculaire.

(Les remaniements chromosomiques seraient produits par cassure du chromosome puis recollement au hasard des extrémités brisées).

Quant à la fréquence des mutations ainsi produites elle est indépendante de l'intensité et de la méthode de fractionnement et ne dépend que de la dose (fonction linéaire de cette dose).

Ces faits ont une grande importance car actuellement l'emploi des radiations ionisantes se multiplie et les études poursuivies sur la désintégration de l'atome ne ferait qu'augmenter le nombre des professions exposées.

Sans doute on cherchera à protéger l'individu contre les doses dange-

reuses pour lui, mais il n'y a pas de seuil pour les mutations et des doses faibles mais répétées pourront accumuler leurs effets . Zimmer a calculé ainsi qu'en un an une infirmière dans un service de cancéreux traités par radiothérapie recevait une dose de 240 r.

Mais tous les faits précédents concernent surtout l'animal (expériences faites chez la drosophile) et l'on nous demandera pourquoi des enquêtes n'ont pas montré l'existence de ces mutations dans la descendance des sujets exposés aux rayons X; ceci est facilement explicable, les mutations induites étant le plus souvent récessives (90 % chez l'animal) elles ne manifesteront leurs effets que beaucoup plus tard (lorsqu'un des descendants s'unira avec un hétérozygote porteur de la même affection).

Une étude fort intéressante dans ce domaine sera celle de la descendance des sujets soumis aux bombardements atomiques qui ont reçu des doses massives de radiations. Des travaux ont été faits au Japon, mais les résultats n'en sont pas encore connus.

Quoiqu'il en soit nous pensons qu'il faut insister sur l'intérêt d'une protection rigoureuse contre les divers rayonnements. Une propagande en ce sens dans les milieux exposés nous semble nécessaire.

A côté des agents physiques de nombreuses substances chimiques se sont révélées avoir une action mutagène (sulfamides, formol, certains carbures d'hydrogène en particulier des carbures cancérigènes, phénols...) l'ypérite a été particulièrement bien étudiée : elle semble mettre parfois le gène dans un état d'instabilité qu'on n'observe pas avec les agents physiques.

Sans doute cette action n'a été obtenue qu'en expérimentation et avec des doses importantes. Rien actuellement ne permet de la transposer dans le domaine de l'homme. Mais il y a peut-être pour ceux qui manipulent ces substances un danger que nous avons cru devoir signaler.

CHAPITRE IV

RÔLE DU MÉDECIN.

Le médecin peut avoir une action très efficace dans le domaine que nous étudions ici.

Des parents ayant un enfant taré lui demanderont en effet si ses frères et soeurs risquent d'être atteints d'une affection analogue. C'est lui aussi qui sera consulté à l'occasion d'un mariage ou par un sujet désirant savoir s'il transmettra à sa descendance la malformation dont il est porteur.

Pour répondre à de telles questions il faut, après avoir éliminé l'origine congénitale de l'affection, connaître son mode de transmission. Au risque de nous répéter nous rappellerons donc les critères sur lesquels on se fonde.

En cas d'affection dominante, dans une fratrie donnée la moitié des individus est tarée, l'autre moitié étant indemne. Les ascendants directs des tarés et leurs descendants sont atteints. L'union entre 2 tarés (exceptionnellement observée) donnerait $3/4$ d'individus tarés ($1/4$ étant homozygotes). Enfin il n'y a pas d'élévation du taux de la consanguinité dans les ascendants.

En cas d'affection récessive, dans une fratrie $1/4$ des individus est taré, les autres étant indemnes. Ascendants et descendants directs ont généralement une apparence normale. (Quand un taré a des tarés dans sa descendance le nombre de ceux-ci est en moyenne de 1 sur 2). L'union entre 2 individus tarés ne donne que des tarés. Enfin une consanguinité des parents est souvent retrouvée.

Il est parfois difficile d'affirmer qu'une affection est récessive. Devant un cas isolé on peut hésiter entre maladie d'origine génique et maladie

congénitale. (On cherchera donc toujours s'il n'y a pas eu pendant la grossesse une infection, une carence, une intoxication, un traitement par les rayons X).

En cas d'affection récessive liée au sexe, dans une fratrie la moitié des individus du sexe masculin est frappée; les femmes sont indemnes (les homozygotes pour la tare étant exceptionnelles); les ascendants directs sont d'apparence normale mais il n'est pas rare de retrouver des oncles ou des grands-oncles maternels frappés par l'affection (si la tare n'est pas léthale le grand-père maternel peut lui-même être taré). Si un sujet taré se marie tous ses descendants en première génération sont d'apparence normale mais toutes ses filles sont porteuses du gène (et la moitié de leurs fils seront tarés). Il n'y a pas d'élévation du taux de la consanguinité.

Nous allons maintenant étudier un certain nombre de situations qui se présentent souvent, nous excusant de l'énumération un peu sèche qui va suivre.

- 1) Union avec le frère d'un sujet atteint de tare dominante (ou avec son fils) d'apparence normale.

Tous les descendants seront indemnes (sauf si la tare présente une pénétrance incomplète, il est alors impossible de donner une réponse ferme).

- 2) Union avec un sujet atteint de tare récessive.

Elle doit être déconseillée, car tous les enfants seront porteurs du gène taré. D'autre part les risques d'avoir un enfant taré sont plus grands qu'en cas de mariage de hasard surtout si la tare est fréquente dans la population.

Par exemple pour la surdi-mutité si l'on admet qu'environ 1 sujet sur 3.600 est atteint :

$$q^2 \neq \frac{1}{3.600} \quad q = \frac{1}{60}$$

$$2pq \neq \frac{1}{30}$$

un sujet normal a donc une chance sur 30 d'être porteur; s'il épouse

un sourd-muet il a : $1 \times \frac{1}{30} \times \frac{1}{2}$

une chance sur 60 d'avoir des enfants tarés.

Avec un mariage de hasard il aurait : $\frac{1}{30} \times \frac{1}{30} \times \frac{1}{4}$

une chance sur 3.600 (les risques sont multipliés par 60).

En cas de maladie atteignant un sujet sur 1 million :

$$q^2 = \frac{1}{1.000.000} \quad 2pq \quad \# \quad \frac{1}{500}$$

$$1 \times \frac{1}{500} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{1.000} \quad \text{au lieu de} \quad \frac{1}{1.000.000}$$

(risques multipliés par 1.000 mais encore relativement faibles).

3) Union avec le frère ou la soeur d'un sujet atteint de tare récessive.

Les risques sont moins grands que dans le cas précédent (le frère n'a en effet que 2 chances sur 3 de porter la tare et sur un seul de ses chromosomes). Mais (surtout si la tare est fréquente) une telle union doit être déconseillée.

Nous prendrons pour exemple une question qui nous a été plusieurs fois posée : celle du risque couru en épousant le frère d'un sourd-muet :

$$q = \frac{1}{60} \quad 2pq = \frac{1}{30}$$

donc : $\frac{2}{3} \times \frac{1}{30} \times \frac{1}{4}$

un tel mariage a une chance sur 180 de donner naissance à un sourd-muet (au lieu de une sur 3.600) 20 fois plus qu'un mariage de hasard.

Si $q = \frac{1}{100}$ (ordre de l'idiotie amaurotique)

on a : $\frac{2}{3} \times \frac{1}{50} \times \frac{1}{4} = \frac{1}{300}$ au lieu de $\frac{1}{10.000}$

Si $q = \frac{1}{1.000}$

$$\frac{2}{3} \times \frac{1}{500} \times \frac{1}{4} = \frac{1}{3.000} \quad \text{au lieu de} \quad \frac{1}{1.000.000}$$

4) Union avec le fils d'un individu atteint de tare récessive.

Un tel sujet est toujours porteur du gène taré, les risques sont donc un peu plus grands que dans le cas précédent.

Pour la surdi-mutité par exemple : $1 \times \frac{1}{30} \times \frac{1}{4}$

soit 1 chance sur 120 de donner naissance à un sourd-muet.

5) Union avec le fils d'un individu atteint de tare récessive liée au sexe (ou avec son frère). Tous les descendants sont normaux.

6) Union avec la fille d'un sujet atteint de tare récessive liée au sexe.

Cette fille porte toujours le gène taré et la moitié de ses fils sera frappée (la moitié de ses filles porteuses).

Une telle union doit être formellement déconseillée.

7) Union avec la soeur d'un sujet atteint de tare récessive liée au sexe.

Cette soeur a une chance sur deux d'être porteuse et donc une chance sur quatre d'avoir un fils taré. C'est dire qu'à chaque naissance, l'enfant a :

$$\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \quad \left\{ \begin{array}{l} \text{(il y a une chance sur deux pour que} \\ \text{ce soit un garçon)} \end{array} \right.$$

une chance sur huit d'être taré.

Une telle union doit être déconseillée.

8) Unions consanguines.

La question a déjà été largement traitée. Disons seulement qu'une telle union est d'autant plus à déconseiller que des sujets atteints de tare récessive (surd-mutité...) sont retrouvés dans la famille.

9) Le premier ou les deux premiers enfants d'une famille sont tarés.

Lorsqu'on peut affirmer qu'il s'agit d'une maladie récessive et non congénitale (ce qui est presque une certitude si 2 sujets sont atteints) à chaque naissance d'enfant il y a une chance sur quatre pour qu'il soit taré (et ceci quel que soit le nombre des tarés qui l'ont précédé).

Mais le rôle du médecin ne doit pas se borner à donner des conseils. Il doit aussi chercher à éclairer le législateur sur les mesures utiles à prendre. Ce n'est pas en effet aux chercheurs de laboratoire ou aux utopistes que revient le rôle d'élaborer des lois eugéniques, mais à ceux qui restent intimement en contact avec "l'homme".

Enfin le médecin du travail devra insister sur les précautions à prendre contre l'action mutagène des radiations ionisantes.

CHAPITRE V de PERSPECTIVES D'AVENIR.

Elles peuvent se grouper sous deux rubriques bien différentes selon qu'on cherche à agir sur le gène lui-même ou sur son mode de transmission.

ACTION SUR LA TRANSMISSION DES GÈNES -

C'est surtout celle-ci que nous avons étudiée jusqu'à présent mais en montrant les nombreuses lacunes de nos connaissances en ce domaine.

Il faudrait en effet que nous puissions différencier exactement les rôles respectifs du génotype et du milieu sur les caractères normaux et pathologiques. La comparaison des jumeaux mono et dizygotiques nous apporte de grands espoirs en ce premier temps de nos études. L'analyse des corrélations entre parents et enfants pourra également nous être d'un précieux secours.

Il est possible aussi que bientôt des moyens d'investigation plus précis nous permettent d'apprécier certaines différences existant entre les formes d'une même affection suivant son mode de transmission ou son origine génique ou congénitale.

Des enquêtes précises sur la fréquence des maladies (et donc des gènes) dans la population pourraient nous éclairer sur les risques de nombreuses unions.

Nos recherches devront ensuite s'orienter vers l'étude des mécanismes de transmission des différentes maladies qui nous intéressent. Nous avons en effet, pour la clarté de notre exposé, supposé qu'un seul gène dominant ou récessif était responsable d'une affection donnée. Or, sans envisager des éventualités rarissimes (gènes portés par la partie impaire du chromosome Y par exemple) on

peut dire que les faits sont souvent beaucoup moins simples et que de nombreuses affections sont dues à plusieurs gènes (un gène majeur et des gènes modificateurs).

Il est probable aussi que la prédisposition aux maladies infectieuses, la débilité mentale sont sous la dépendance de très nombreux gènes.

C'est dire la complexité de la question que viennent encore accroître les phénomènes de linkage, l'effet de position, la possibilité de délétions, ou de duplications.

Enfin il serait important de décélérer les porteurs de gènes récessifs. Ainsi nous pourrions éviter les mariages entre hétérozygotes pour la même tare et prévenir l'apparition de maladies redoutables. Dans ce domaine deux voies s'ouvrent devant nous.

La première consisterait à rechercher des anomalies physiologiques ou métaboliques chez les sujets hétérozygotes. Il est possible, en effet, que certaines tares ne soient pas totalement récessives et qu'une étude approfondie des porteurs permettent de décélérer chez eux certains troubles inapparents. On a dit par exemple que la coagulation n'était pas absolument normale chez les mères d'hémophiles. Les recherches effectuées en ce sens dans le service du Professeur Lamy n'ont malheureusement pas confirmé ces données. Mais ces études méritent d'être poursuivies.

Une autre méthode serait l'utilisation des marqueurs chromosomiques. En étudiant dans une famille les phénomènes de linkage du gène pathologique avec un marqueur voisin nous pourrions dans certains cas décélérer les porteurs du gène récessif. Nous connaissons déjà quelques caractères monomériques susceptibles d'être utilisés (épreuve à la thio-urée, au mercaptobenzonaphtol, possibilité d'enroulement de la langue...)

Toutes ces perspectives d'avenir sont intimement liées, on le voit, au développement de la génétique humaine. C'est elle aussi qui plus tard pourra

nous enseigner la localisation exacte des gènes grâce à la construction des cartes chromosomiques (dont il existe déjà des embryons pour la partie impaire du chromosome X).

ACTION SUR LE GÈNE LUI-MÊME OU SUR SES EFFETS

Il peut sembler bien prématuré d'envisager ce problème. Cependant les études poursuivies par la génétique physiologique sur la drosophile ou le neurospora nous apportent de grands espoirs. Nous savons déjà que les gènes agissent probablement (sur des phénomènes d'oxydoréduction...) en des points très précis de longues chaînes de réactions.

Si nous connaissions le lieu exact d'intervention d'un gène nous pourrions donc nous substituer à sa déficience. Ainsi chez la drosophile le gène vermillon ne permet pas, contrairement à son allèle normal, la transformation du tryptophane en cynurérine (études de Mr B. Ephrussi). Par injection de cynurérine chez les larves l'action du gène est supprimée.

Et peut-être un jour aurons-nous des moyens permettant d'agir sur tel ou tel gène pour en provoquer la mutation directe ou réverse. Mais on nous accusera peut-être d'entrer ici dans un domaine chimérique, car les espoirs un instant fondés sur les rayons ultra-violets ont été déçus, les différentes longueurs d'onde n'ayant aucune électivité particulière.

CONCLUSIONS

Notre action sur le patrimoine héréditaire de l'homme ne peut être encore que bien modeste mais un champ d'étude particulièrement fertile nous est ouvert.

Déjà certaines mesures peuvent être envisagées :

- Interdiction des mariages consanguins.
- Extension du certificat prénuptial à l'étude des antécédents héréditaires.
- Protection rigoureuse contre les radiations ionisantes et les autres causes mutagènes.

Par contre les stérilisations doivent être rejetées du cadre d'un eugénisme digne de ce nom.

BIBLIOGRAPHIE

- AUDIT J. et Melle TISSERAND M. Eugénique - Encyclopédie médico-chirurgicale (Pédiatrie) 1948
- BARTON M., WALKER K., WIESNER B.P. Artificial Insemination - Brit. Med. J. 1945 (I. 40 - 43)
- BAUER (K), HANHART E., LANGE J., JUST G., HANDBUCH Handbuch der Ehb-biologie des Menschen
- BLACKER C.P. Voluntary sterilizations - London Oxford University Press 1934
- CARLES J. Problèmes d'hérédité - Beauchesne 1945
- CASTLE W.E. Genetics and Eugenies-Harvard Cambridge Univ. Press 1930
- CAULLERY Les conceptions modernes de l'hérédité Paris - Flammarion - 1947
- CHACHUAT M. Le mouvement du Birth Control dans les pays anglo-saxons Bibliothèque de l'Institut de Droit comparé de Lyon - Girard 1934
- CHARTRUSSE M.L. L'insémination artificielle chez la femme (journal médical de Bordeaux 1948 1-14)
- DIEHL (K) Und Verschuer (O. Van) - Zwillingsstuberkulose - Iena 1936
- FISCHER R.A. The genetical theory on natural selection Oxford - Clarendon Press 1938
- FRAZER Roberts Introduction in to medical genetics London 1939
- GATES - Heredity in man Cantable and Co - London 1929
- Human genetics New-York - The Mac Millian company 1948
- GUTT (Arthur) Handbuch der Erb-Krankheiten Leipzig - Georg Thieme 1940
- GUYENOT E. L'hérédité - G. Doin et Cie 1943
La variation et l'évolution
- HALDANE J.B.J. Hérédité et politique Paris P.U.F. 1948
- HOFMEIER K. Die bedeutung des Erbaulagen fur die Kinderheil - Kunde Stuttgart - F. Enke 1938
- HOLMES S.J. Human genetics and its social import Mc. Graw - Hill 1936
- HUGHES J.E. Eugenic stérilizations London Oxford - University Press 1934
- Cahiers LAENNES L'insémination artificielle 1946 n° 2
- LAMY M. - Les applications de la génétique à la médecine Doin 1944
- Les jumeaux Ed. Corréa 1949
- Syndromes de Laurence Biedl Bulletin et mémoire de la société médicale des Hôpitaux 17 - X - 1941
- Résultat d'une enquête génétique sur la surdi-mutité La Semaine des Hôpitaux de Paris - 25ème année 26-7-1949
- MINOR A. La légalisation des avortements en U.R.S.S. Thèse de médecine de Paris 1928
- MORGAN The theory of the gene Yale University Press - New-Haven 1926

- NISOT M.T. La question eugénique dans les divers pays
Bruxelles - Campenhout - 2 vol. 1927 - 1929
- PEARL R. Introduction in to medical Biometry and statistics
Philadelphie Saunders 1940
- ROY J.E. L'avortement Paris - Jouve 1943
- Semaine des Hôpitaux Insémination - Mai 1946
- SINNOTT E. , DUNN L. , and DOPZJANSKY - Th. Principles of genetics - New-York -
Mc. Graw Hill Book Company 1950
- STERN Principles of human genetics San Francisco U.S.A.
Freeman and Co 1950
- SUTTER J. L'eugénique P.U.F. 1950
- TAUSSIG F.J. Abortion spontaneus and induced St Louis U.S.A. -
Mosby and Co 1946
- TURPIN R. L'hérédité des prédispositions morbides Gallimard
- TURPIN R. , DUCHENE H. et SHUTZENBERGER M.P.
Le médecin devant les mutations létales et sublétales
Communication inédite faite au Congrès de pathologie comparée -
Istanbul 1949
- VERSCHUER (O. Van)
- Erb-pathologie - Dreisden and Leipzig Th. Steinkoff 1937
- Manuel d'eugénique et hérédité humaine Paris - Masson 1943

VU

VU: et permis d'imprimer
LE DOYEN Le RECTEUR
Binet de l'Académie de Paris
Sarraïl

VU:

LE PRESIDENT

Lamy

